

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/237470489>

A Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica por Disfunção Sistólica do Ventrículo Es....

Article · January 2008

CITATIONS

0

READS

54

1 author:



António Vaz Carneiro

University of Lisbon

212 PUBLICATIONS 1,854 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Pediatric Cochrane Corners [View project](#)



Dignity Therapy Research [View project](#)

A Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica por Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo: Revisão Científica. I. Introdução [61]

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (6): 851-856

RESUMO

A insuficiência cardíaca define-se como uma síndrome complexa resultante de alterações cardíacas estruturais ou funcionais, que têm como consequência a diminuição da função de bomba do coração e, por consequência, o respectivo volume de ejeção.

A terapêutica farmacológica melhora o prognóstico destes doentes e, baseado em evidência de boa qualidade, é segura e apresenta uma boa relação de custo-eficácia. Existem várias classes de medicamentos que podem ser utilizados em doentes com disfunção do ventrículo esquerdo, pelo que é útil uma discussão detalhada de cada uma delas, com estratificação e prioritização do seu uso prático.

Este é o primeiro de uma série de artigos que têm como objectivo principal apresentar e discutir a evidência mais válida, importante e aplicável sobre a utilização de fármacos na insuficiência cardíaca crónica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Não se irá discutir quer a insuficiência cardíaca aguda - ou crónica agudizada - quer outros tratamentos que não os farmacológicos (por exemplo os desfibriladores implantáveis, técnicas de ressincronização, transplante cardíaco, anti-agregação plaquetária, etc.).

Palavras-Chave

Insuficiência cardíaca crónica; Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; Terapêutica farmacológica da insuficiência cardíaca crónica; Doença cardíaca; Cardiologia baseada na evidência

ABSTRACT

Drug Therapy for Chronic Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction: a Scientific Review. I. Introduction

Heart failure is a complex syndrome resulting from cardiac changes, structural or functional, that cause pump failure and consequently diminished cardiac output.

Drug therapy improves patients' prognosis and, based on good-quality evidence, is safe and cost-effective. There are several drug classes that can be used in left ventricular dysfunction, so it may be useful to discuss their stratification and prioritization for clinical practice.

This is the first of a series of papers that will present and discuss the most valid, important and applicable evidence on drug therapy in chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. We will not discuss acute heart failure (or decompensation of chronic heart failure) or non-pharmacologic treatments (implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy, heart transplantation, anti-platelet therapy, etc.).

Key words

Chronic heart failure; Left ventricular systolic dysfunction; Drug therapy for heart failure; Heart disease; Evidence-based cardiology

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A insuficiência cardíaca (IC) define-se como uma síndrome complexa resultante de alterações miocárdicas estruturais ou funcionais, que diminuem a função de bomba do coração e, por consequência, o respectivo volume de ejeção⁽¹⁾.

A IC constitui uma doença com prevalência significativa: a nível mundial, entre 1% a 2% da população adulta tem IC, subindo esta taxa para 6-10% em doentes com mais de 65 anos⁽²⁾. A probabilidade de um indivíduo de 40 anos vir a desenvolver IC no resto da sua vida é de cerca de 20%⁽³⁾. Uma percentagem significativa de doentes não tem sintomas e a sua IC é detectada por ecocardiografia de rotina⁽⁴⁾.

Em Portugal, a prevalência global da IC é de 4,7% (2,9% a 6,5%), 3,5% nos homens e 5,6% nas mulheres, aumentando com a idade: 1,2% no escalão etário dos 25 aos 49 anos, 6,2% entre os 50 e os 59 anos, 7,6% entre os 60 e os 69 anos, 13,3% entre os 70 e os 79 anos e 14,3% acima dos 80 anos. A prevalência da ICC por disfunção sistólica ventricular é de 0,76% e a da IC com função sistólica preservada, 2,7%⁽⁵⁾.

A IC constitui uma patologia muito importante, de alta morbilidade e mortalidade, cujo tratamento eficaz melhora consideravelmente o prognóstico dos doentes.

Neste artigo - de Introdução - iremos discutir brevemente alguns aspectos clínicos desta síndrome, nomeadamente em termos da sua etiologia, diagnóstico, prognóstico e terapêutica. Em artigos subsequentes apresentaremos as opções terapêuticas, por classe farmacológica, do tratamento da IC crónica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (e apenas esta).

ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

As causas da IC - que podem ser por alterações estruturais, de função ou ritmo, ou de condução - incluem a doença coronária e a hipertensão arterial (que são as causas mais frequentes para a falência de bomba nos doentes com IC nos países desenvolvidos), a doença valvular, álcool e miocardite (para só citar algumas). Os factores de risco reconhecidos para a IC são a hipertensão arterial (HTA), hipertrofia

DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY

Heart failure (HF) is a complex syndrome resulting from cardiac changes, structural or functional, that cause pump failure and consequently diminished cardiac output⁽¹⁾.

It has a significant prevalence: worldwide, between 1% and 2% of adults have HF, rising to 6-10% in people aged over 65⁽²⁾, and the likelihood of a 40-year-old developing HF at some stage is around 20%⁽³⁾. A significant proportion of patients are asymptomatic, the disease only being detected on routine echocardiography⁽⁴⁾.

In Portugal, the overall prevalence is 4.7% (2.9% to 6.5%), 3.5% in men and 5.6% in women, and increasing with age: 1.2% in those aged 25 to 49, 6.2% between 50 and 59, 7.6% between 60 and 69, 13.3% between 70 and 79 and 14.3% aged over 80. The prevalence of HF due to systolic dysfunction is 0.76% and 2.7% with preserved systolic function⁽⁵⁾.

HF is a very important pathology with high mortality and morbidity, in which effective treatment considerably improves patients' prognosis.

In this introductory article, we shall briefly discuss certain clinical aspects of the syndrome, focusing particularly on etiology, diagnosis, prognosis and therapy. Subsequent articles will deal with therapeutic options by drug class solely for chronic HF due to left ventricular systolic dysfunction.

ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

The causes of HF - which can be changes in structure, function, rhythm or conduction - include coronary artery disease and hypertension (the most common causes for pump failure in HF patients in the developed world), valve disease, alcohol abuse and myocarditis. Known risk factors for HF are hypertension, left ventricular hypertrophy, hyperlipidemia, diabetes, albuminuria, smoking and obesity⁽⁶⁾.

The presence of particular symptoms (dyspnea and fatigue) and signs (peripheral edema and increased jugular pressure) suggest a diagnosis of HF, although this must always be confirmed by echocardiography or radionuclide

ventricular esquerda, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* e albuminúria, tabagismo e obesidade⁽⁶⁾.

A presença de sintomas (dispneia e cansaço) e sinais (edemas periféricos, aumento da pressão jugular) sugestivos favorece o diagnóstico da IC, que no entanto deverá sempre ser confirmado ou por ecocardiografia, ou por ventriculografia por radionuclídeos (alterações estruturais e funcionais), ou por electrocardiografia (arritmias), ou por raio X de tórax (DPOC) e ainda por análises de sangue (peptídeo natriurético auricular).

A mortalidade da IC é muito elevada, com uma taxa anual pós-diagnóstico inicial que pode chegar aos 30-40% e uma taxa cumulativa aos 5 anos de 60-70%⁽²⁾. Os doentes com IC apresentam frequentemente um conjunto de comorbilidades (insuficiência renal, doença pulmonar crónica obstrutiva, tabagismo, anemia, etc.) que complicam o curso e contribuem para as complicações desta patologia, assim como para a sua mortalidade.

OBJECTIVOS DO TRATAMENTO

Os objectivos principais do tratamento da IC incluem: 1) alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida, 2) diminuição da progressão da doença, 3) diminuição da taxa de agudizações/internamentos, e 4) aumento da sobrevivência.

Nem todas as intervenções terapêuticas são benéficas nos 4 objectivos, isto é, existem algumas que por exemplo aliviam os sintomas sem diminuir a mortalidade, e outras que diminuem a progressão da doença sem grande impacto no alívio dos sintomas. De qualquer modo, hoje aceita-se que a abordagem do tratamento destes doentes deva incluir múltiplas intervenções, já que existe evidência de boa qualidade que demonstra eficácia desta opção.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÓNICA

O tratamento da IC crónica por disfunção sistólica do VE envolve um complexo conjunto de objectivos, que devem servir de base à definição do esquema terapêutico global:

1. Definição da etiologia da IC

ventriculography (structural and functional changes), ECG (arrhythmias), chest X-ray (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), or blood tests (atrial natriuretic peptide levels).

Mortality in HF is high, with an annual mortality rate following initial diagnosis of 30-40% and cumulative 5-year mortality of 60-70%⁽²⁾. HF patients frequently present a range of comorbidities such as renal failure, COPD, smoking and anemia that complicate the disease's clinical course and increase complications as well as mortality.

TREATMENT GOALS

The main treatment goals in HF include: 1) relieving symptoms and improving quality of life; 2) slowing disease progression; 3) reducing the rate of decompensation and hospitalization; and 4) increasing survival.

Not all therapeutic interventions are effective in all four goals: some relieve symptoms without reducing mortality, while others slow disease progression without significantly affecting symptoms. It is now accepted that treatment of these patients should include multiple interventions, based on good-quality evidence that this approach is effective.

THERAPEUTIC OPTIONS IN CHRONIC HEART FAILURE

The treatment of chronic HF due to left ventricular systolic dysfunction involves a complex series of goals which should be the basis for the overall therapeutic regimen:

1. Determination of the etiology of HF
2. Stratification of severity of HF (clinical and laboratory assessment and imaging)
3. Correction of systemic etiologic factors: medications (non-steroidal anti-inflammatory drugs, calcium channel blockers, thiazolidinediones, etc.), treatment of altered thyroid function, diabetic decompensation and sleep apnea, etc.
4. Correction of cardiac etiologic factors: control of hypertension and arrhythmias, treatment of coronary artery disease, valve repair or replacement, treatment of myocarditis, etc.

2. Estratificação da gravidade da IC (clínica, laboratorial e imagiológica).
3. Correção de factores etiológicos sistémicos: medicações (AINEs, bloqueadores de cálcio, tiazolidinedionas, etc.), alterações da função tiroideia, correção de descompensação diabética, tratamento da apneia do sono, etc.
4. Correção de factores etiológicos cardíacos: controle da HTA e das arritmias, melhoria da doença coronária, correção ou substituição valvular, tratamento da miocardite, etc.
5. Modificação de hábitos e de estilos de vida: dieta (diminuição de ingestão de sal e álcool), melhoria da adesão terapêutica, exercício físico moderado
6. Farmacoterapia específica para atingir os 4 objectivos já acima mencionados.

Clinicamente, e segundo as recomendações do ACC e da AHA⁽⁷⁾, assim como as da ESC⁽⁸⁾, os doentes com IC devem ser monitorizados em termos da sua capacidade de desempenhar actividades diárias, em termos do seu volume e peso, tipo de dieta que fazem e medicações ou outras substâncias que ingerem (álcool, medicações, etc.), assim como com ecocardiografia e medições analíticas regulares.

A SÉRIE DE ARTIGOS SOBRE A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O objectivo principal desta série de artigos é o de apresentar e discutir a evidência mais válida, importante e aplicável sobre a utilização de fármacos na IC crónica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Especificamente, não iremos discutir a IC aguda (ou IC crónica agudizada), nem outros tratamentos que não os farmacológicos (por exemplo os desfibriladores implantáveis, técnicas de ressincronização, transplante cardíaco, anti-agregação plaquetária, etc.).

Os detalhes científicos de base que serão comuns à totalidade dos artigos são os seguintes:

- A metodologia obedece aos princípios gerais da medicina baseada na evidência, isto é, os textos não reflectem uma opinião particular dos seus autores, sendo antes uma interpretação e síntese dos estudos publicados sobre a matéria em discussão
- Os textos não são revisões sistematizadas

5. Modification of habits and lifestyles: diet (reduced salt and alcohol intake), improved compliance with therapy, moderate physical exercise
6. Specific drug therapy to achieve the four treatment goals listed above.

Clinically, according to the guidelines of the ACC/AHA⁽⁷⁾ and of the ESC⁽⁸⁾, HF patients should be monitored in terms of their ability to perform activities of daily living, their weight and volume status, diet, medications, and intake of substances such as alcohol, and should undergo regular echocardiographic and laboratory assessment.

THE SERIES OF ARTICLES ON DRUG THERAPY FOR HEART FAILURE

The main objective of this series of articles is to present and discuss the most valid, important and applicable evidence on drug therapy in chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. We will not discuss acute heart failure (or acute decompensation of chronic heart failure) or non-pharmacologic treatments (implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy, heart transplantation, anti-platelet therapy, etc.).

The basic methodological concepts common to all the articles are as follows:

- The methodology follows the general principles of evidence-based medicine, in that the texts do not reflect the opinions of the authors but are an interpretation and synthesis of published studies on the matter under discussion.
- The papers are not systematic reviews, in that they are not based on an exhaustive search with predefined criteria, critical appraisal and synthesis of all the available evidence on the therapeutic measures under discussion. They are rather reviews based on solid, recently published evidence.
- They will be based only on large randomized controlled trials (RCTs) with clinically relevant outcomes (mortality, morbidity, event rates, etc.), published over the last 10 years. In some cases, studies published before then are included if they are considered essential.
- With regard to systematic reviews and/or meta-analyses of RCTs, we will select the most recent (mainly within the last 5 years), as these

(RS), isto é, não se baseiam numa pesquisa exaustiva, com selecção pré-definida, avaliação crítica e síntese global de toda a evidência científica disponível sobre as medidas terapêuticas referidas; trata-se de revisões científicas baseadas em provas sólidas, recentemente publicadas

- Basear-nos-emos exclusivamente nos ensaios aleatorizados, prospectivos e controlados (*randomized clinical trials* - RCTs) de grandes dimensões, cujos resultados principais (*outcomes*) sejam clinicamente relevantes (mortalidade, morbilidade, taxas de eventos, etc.) e que tenham sido publicados nos últimos 10 anos (se necessário, estudos considerados basilares publicados anteriormente serão também contemplados)

- Quanto às revisões sistematizadas e/ou meta-análises a ser incluídas, procuraremos seleccionar as mais recentes (de preferência últimos cinco anos), porque nestas estarão incluídos naturalmente todos os ensaios clínicos publicados anteriormente a essa data

- Não serão analisados RCTs de pequena dimensão, nem ensaios não controlados, nem estudos observacionais, nem outros RCTs (mesmo de grandes dimensões) considerados inválidos por características metodológicas específicas (devido à limitação de espaço, não apresentaremos justificações individuais para a exclusão deste tipo de estudos)

- As evidências que servirão de base para os artigos serão seleccionadas em fontes secundárias: *UpToDate*, *Dynamed*, *The Cochrane Library*, *Clinical Evidence*, *Evidence Based Medicine*, etc. e os estudos mais recentes - eventualmente não incluídos nestas fontes secundárias - serão obtidos utilizando uma estratégia de pesquisa na Medline com critérios MeSH.

No quadro estão indicados os temas e classes medicamentosas que se irão apresentar e discutir nesta série sobre IC.

Quadro. Temas e classes terapêuticas na IC

I. Introdução
II. Diuréticos
III. Agentes inotrópicos
IV. Antagonistas dos canais de cálcio
V. Beta-bloqueantes
VI. Hidralazina e nitratos em combinação
VII. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
VIII. Inibidores dos receptores da angiotensina II
IX. Recomendações práticas

should include all RCTs from before that time.

- Small RCTs, uncontrolled and observational studies, and RCTs considered invalid for methodological reasons (even if large-scale) will not be included in the analysis. (For reasons of limited space, no specific reasons will be given for such exclusions.)

- The studies on which these papers are based will be selected from secondary sources: *UpToDate*, *Dynamed*, *the Cochrane Library*, *Clinical Evidence*, *Evidence-Based Medicine*, etc., and more recent RCTs that might not be included in the secondary sources will be found by searching Medline using MeSH criteria.

Table I shows the subjects and drug classes that will be presented in this series on HF.

Table I. Subjects and drug classes

I. Introduction
II. Diuretics
III. Inotropic agents
IV. Calcium channel blockers
V. Beta-blockers
VI. Combination of hydralazine and nitrates
VII. Angiotensin-converting enzyme inhibitors
VIII. Angiotensin receptor blockers
IX. Practical recommendations

CONCLUSIONS

Chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction has a high prevalence and high morbidity and mortality.

Drug therapy improves patients' prognosis and, based on good-quality evidence, is safe and cost-effective. There are several drug classes that can be used in left ventricular dysfunction, so there is a need to discuss their stratification and prioritization for clinical practice.

In the following issues of the *Journal*, the drugs available for the treatment of heart failure will be presented and discussed.

CONCLUSÕES

A insuficiência cardíaca crónica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo é uma patologia prevalente e com elevadas morbilidade e mortalidade.

O tratamento farmacológico melhora o prognóstico destes doentes e, baseado em evidência de boa qualidade, é seguro e apresenta uma boa relação de custo-eficácia. Existem várias classes de medicamentos que podem ser utilizados em doentes com disfunção do ventrículo esquerdo, pelo que é necessária uma discussão detalhada de cada uma delas, com estratificação e prioritização do seu uso prático.

Nos próximos números da Revista Portuguesa de Cardiologia serão apresentados e discutidos os fármacos disponíveis para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

CEMBE

Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

e-mail: avc@fm.ul.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Cowie MR, Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *BMJ* 2007;325:422-5.
2. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-9.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1614-9.
4. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Int Med* 2003;138:907-16.
5. Ceia F, Fonseca C, Azevedo I, Mota T, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca em cuidados primários na Região Autónoma da Madeira: o estudo EPICA-RAM. *Rev Port Cardiol* 2005;24:173-89.
6. McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ* 1999;318:1400-2.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.